

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-095682

(43)Date of publication of application : 04.04.2000

(51)Int.Cl.

A61K 31/19
A61K 9/20
A61K 31/436
A61K 47/14
A61K 47/34
A61K 47/38
A61P 25/04
A61P 29/00

(21)Application number : 11-205469

(71)Applicant : YAMANOUCHI PHARMACEUT CO
LTD

(22)Date of filing : 21.07.1999

(72)Inventor : KISHIMOTO HIDEYUKI
TAKAMATSU MIKI
EGAWA YASUSHI
HASHIMOTO YOSHIKI

(30)Priority

Priority number : 10206320 Priority date : 22.07.1998 Priority country : JP

(54) SOLID PREPARATION CONTAINING SLIGHTLY SOLUBLE NSAIDS

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a readily absorbable solid composition that can increase the solubility of a slightly soluble propionic acid non-steroidal antiinflammatory agent and can improve the absorbability of the non-steroidal agent in the digestive tracts by using a specific non-steroidal antiinflammatory agent, a specific base and a specific surfactant.

SOLUTION: The objective composition comprises (A) 1 pt.wt. of a slightly soluble propionic acid non-steroidal antiinflammatory agent, (B) 0.01-10 pts.wt., preferably 0.05-5 pts.wt., more preferably 0.05-1 pt.wt. of a base made of a water-soluble polymer, (C) 0.01-5 pts.wt., preferably 0.05-2 pts.wt., more preferably 0.05-1 pts.wt. of a nonionic surfactant. As a component A, are cited ibuprofen, fenoprofen ketoprofen or the like. The component B is, for example, hydroxypropyl (methyl) cellulose, macrogol and the like, while the component C is, for example, polyoxyethylene hardened castor oil, sucrose fatty acid ester or the like.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

17.07.2000

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

3290970

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-95682

(P2000-95682A)

(43) 公開日 平成12年4月4日 (2000. 4. 4)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード* (参考)
A 6 1 K 31/19		A 6 1 K 31/19	
9/20		9/20	
31/436		31/436	
47/14		47/14	
47/34		47/34	

審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 8 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平11-205469	(71) 出願人	000006677 山之内製薬株式会社 東京都中央区日本橋本町 2 丁目 3 番 11 号
(22) 出願日	平成11年7月21日 (1999. 7. 21)	(72) 発明者	岸本 英之 静岡県焼津市大住 180 山之内製薬株式 会社内
(31) 優先権主張番号	特願平10-206320	(72) 発明者	高松 三紀 静岡県焼津市大住 180 山之内製薬株式 会社内
(32) 優先日	平成10年7月22日 (1998. 7. 22)	(74) 代理人	100089200 弁理士 長井 省三 (外 2 名)
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 難溶性 NSA I D s 含有固形製剤

(57) 【要約】

【課題】 難溶性のプロピオン酸系 NSA I D s の溶解性のみならず消化管での吸収性を向上した、とりわけ即効性のある固形組成物の提供

【解決手段】 難溶性のプロピオン酸系 NSA I D s と水溶性高分子基剤及び非イオン製界面活性剤を含有してなる易吸収性固形組成物

【特許請求の範囲】

【請求項1】難溶性のプロピオン酸系NSAIDsと水溶性高分子基剤及び非イオン性界面活性剤を含有してなる易吸収性固形組成物。

【請求項2】難溶性のプロピオン酸系NSAIDsがイブプロフェン、フェンブプロフェン、ケトプロフェン、ブレンブプロフェン、ナブロキセン、フルルビプロフェンから選択される1種又は2種以上である請求項1記載の固形組成物。

【請求項3】1重量部の難溶性のプロピオン酸系NSAIDsと、0.01～10重量部の水溶性高分子基剤及び0.01～5重量部の非イオン性界面活性剤を含有してなる請求項1記載の固形組成物。

【請求項4】難溶性のプロピオン酸系NSAIDsがイブプロフェンである請求項1記載の固形組成物。

【請求項5】水溶性高分子基剤が、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン及びメチルセルロース、エチルセルロース、マクロゴールから選択される1種又は2種以上である請求項1記載の固形組成物。

【請求項6】非イオン性界面活性剤が、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ブロックポリマー型エーテル、ショ糖脂肪酸エステルから選択される1種又は2種以上である請求項1記載の固形組成物。

【請求項7】イブプロフェンとヒドロキシプロピルメチルセルロースとポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を含有してなる請求項1記載の固形組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、難溶性のプロピオン酸系NSAIDsと水溶性高分子基剤及び非イオン性界面活性剤を含有することを特徴とする、易吸収性固形製剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】非ステロイド系抗炎症剤（NSAIDs）の中でプロピオン酸系NSAIDsは、消炎、鎮痛、解熱作用を平均して有し、副作用が比較的少ないことから鎮痛・解熱剤及び感冒薬の成分として広く使用されている。しかし、プロピオン酸系NSAIDsには難溶性の薬物も多く、そのままでは消化管での吸収性、とりわけ即効性に難があった。従来から難溶性薬物については溶解性の改善を目的とする種々の製剤技術が検討されている。例えば、特開平7-291854には、難溶性薬物を親水性高分子及び溶解性改善剤と共に水性溶媒の存在下に粉碎した後で水を除去することにより得た固体分散体が開示され、通常の固体分散体とは異なる溶解挙動を示すこと、即ち、水中で難溶性薬物を含む微細な液滴を生じて分散して急速に溶解する旨が記載されている。また、特開昭56-110612には、難溶性薬物

をポリビニルピロリドン等と（或いは更に界面活性剤と）配合し流動層造粒法により造粒した圧縮成型物が開示され、スプレードライ法や湿式造粒法を用いた圧縮成型物に比べて溶出試験において優れた結果を得た旨が記載されている。一方、特開平6-128147には、水難溶性薬品の結晶粒子を気中に分散させ水溶性高分子溶液を噴霧・付着された後乾燥した組成物が崩壊試験において優れた溶出を示すことが記載されている。

【0003】更に、特開昭63-277617には、NSAIDsを界面活性剤のミセルに包含したカプセル剤が開示され、溶解速度実験により溶解性を向上した結果が記載されている。しかし、このような溶解性の改善によって、必ずしも消化管での吸収性向上が得られるわけではなく、むしろそうでない場合が多い。

【0004】難溶性薬物の消化管での吸収性向上を図る技術として、WO96/19239には難溶性薬物を非晶質化し、高分子基剤及び非イオン性界面活性剤を含有する固体組成物が開示され、イヌに経口投与した場合の2つの薬動力学的パラメーター、即ち、最高血漿中濃度（ C_{max} ）及び血漿中濃度曲線下面積（AUC）の増大を示して、吸収性の向上が記載されている。しかし、即効性の指標となる最高血中濃度到達時間（ T_{max} ）の短縮は得られていない。一方、難溶性のプロピオン酸系NSAIDsであるイブプロフェンについては、チョウ等が β -シクロデキストリンにイブプロフェンを2対3のモル比で包接させて T_{max} を短縮させる試みを報告しているが製剂的に高くなる欠点があった（Int. J. Pharm., 28, 95-1986）。また、特開昭62-292718にはイブプロフェンに対し5～100重量%のステアリン酸マグネシウムを配合した製剤が開示され、 T_{max} の短縮が記載されている。しかし、この方法もステアリン酸マグネシウム等の多量の混合により錠剤の成形性が低下する欠点がある。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、新たな製造設備を必要とせず簡単な製剤工程によって、難溶性のプロピオン酸系NSAIDsの溶解性のみならず消化管での吸収性を向上した、とりわけ即効性のある固形組成物を提供することにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは難溶性NSAIDsの吸収性向上製剤について鋭意検討を重ねた結果、非晶質化が必要な一般の難溶性薬物とは異なり、意外にも難溶性のプロピオン酸系NSAIDsに限っては水溶性高分子基剤及び非イオン性界面活性剤と共に単純に造粒することにより、溶解性及び吸収性が向上し、特に T_{max} を短縮できることを発見して、本発明を完成するに至った。即ち、本発明は難溶性のプロピオン酸系NSAIDsと水溶性高分子基剤及び非イオン性界面活性剤を含有してなる易吸収性固形組成物である。本発明

の固形組成物は、従来技術と比較して、①薬物の非晶質化が必要でないこと、②水系溶媒を加えての混合粉碎等の複雑な工程を必要としないこと、③流動層造粒法や噴霧乾燥法等の特殊な造粒工程に限定されないことで新たな製造設備を必要としないこと、④高価や成形性の低下の問題もないこと、及び⑤Tmaxを短縮することから即効性が期待できる点で優れている。

【0007】

【発明の実施の形態】以下、本発明を更に詳細に説明する。本発明の難溶性のプロピオン酸系NSAIDsとしてはイブプロフェン、フェノプロフェン、ケトプロフェン、プラノプロフェン、ナプロキセン、フルルビプロフェンなどが挙げられる。本発明により最も顕著に溶解性、吸収性の改善が得られるのは、イブプロフェンである。

【0008】本発明で使用する水溶性高分子基剤としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（以下、HPMCと省略する。例えば信越化学、商品名 TC-5、メトロース90、メトロース65SH）、ヒドロキシプロピルセルロース（以下、HPCと省略する。例えば日本曹達、商品名 日曹HPC）、ポリビニルピロリドン（以下、PVPと省略する。例えばビーエーエスエフジャパン、商品名 コリドン）、メチルセルロース（以下、MCと省略する。例えば信越化学、商品名メトロースSM）、エチルセルロース（以下、ECと省略する。例えば、ダウケミカル、商品名 エトセル）、マクロゴール（例えば日本曹達、商品名 日曹ポリエチレングリコール#6000）、ヒドロキシエチルセルロース（例えばハーキュリーズ・ジャパン、商品名 NATROSOL）等が挙げられる。これらの中では、HPMC、HPC、PVP及びMCが特に好ましい。

【0009】水溶性高分子基剤の配合量は、イブプロフェン1重量部に対して0.01~10重量部であり、好ましくは0.05~5重量部、さらに好ましくは0.05~1重量部である。この理由としては、配合量が0.01重量部未満では、薬物の吸収を向上させるのに至らない場合が多いからである。一方、10重量部を超える場合では、製剤の容量が大きいため服用しづらく実用上、好ましくないからである。水溶性高分子基剤は1種または必要に応じて2種以上を混合して使用することができる。

【0010】本発明で使用する非イオン性界面活性剤としては、ショ糖脂肪酸エステル（シュガーエステル）、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ブロックポリマー型エーテル等が挙げられる。これらの中では、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油が特に好ましい。

【0011】ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油としては、例えば、水素添加ヒマシ油ポリオキシエチレンエーテル、ポリオキシエチレン水素添加ヒマシ油、ポリオキ

シエチレン硬化ヒマシ油（20E.O）、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油（5E.O）、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油50（HCO-50）、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60（HCO-60）が挙げられる。ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルとしては、例えば、ポリソルベート40（ツイーン40）、ポリソルベート60（ツイーン60）、ポリソルベート65、ポリソルベート80（ツイーン80）、モノラウリン酸ポリオキシエチレンソルビタン（20E.O）が挙げられる。ブロックポリマー型エーテルとしては、例えば、ポリオキシエチレン〔160〕ポリオキシプロピレン〔30〕グリコール（プルロニックF68）、ポリオキシエチレンオキシプロピレンセチルエーテル（20E.O4P.O）が挙げられる。

【0012】非イオン性界面活性剤の配合量は、イブプロフェン1重量部に対して0.01~5重量部であり、好ましくは0.05~2重量部、さらに好ましくは0.05~1重量部である。この理由としては、配合量が0.01重量部未満では、薬物の吸収を向上させるのに至らない場合が多いからである。一方、5重量部を超える場合では、非イオン性界面活性剤の種類によっては製剤の製造が困難なこともあり実用上、好ましくないからである。非イオン性界面活性剤は1種または必要に応じて2種以上混合して使用することができる。本発明で使用するイブプロフェンと水溶性高分子基剤及び非イオン性界面活性剤の構成比は重量比として、イブプロフェン：水溶性高分子基剤：非イオン性界面活性剤=1：（0.01~10）：（0.01~5）である。好ましくは、1：（0.05~5）：（0.05~2）であり、更に好ましくは1：（0.05~1）：（0.05~1）である。

【0013】本発明の固体組成物は、難溶性のプロピオン酸系NSAIDsと水溶性高分子基剤及び非イオン性界面活性剤に結合剤を加えて造粒するか、難溶性のプロピオン酸系NSAIDs及び水溶性高分子基剤に非イオン性界面活性剤を結合剤に溶解したものを加えて造粒して得られるか、これらの混合物に製剤的に許容される賦形剤を添加して造粒したものから、必要であれば減圧乾燥、通風乾燥、流動層乾燥等により溶媒を除去して得られる。又は、成分を溶解させたり、分散させた液を噴霧乾燥や凍結乾燥しても得られる。また、造粒法はこれらに特に限定されない。得られた造粒物はそのままでも使用できるが、製剤的に許容される賦形剤を添加し、経口用固形製剤として通常知られている散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、チュワブル錠、発泡錠、丸剤、用時溶解型錠剤、用時溶解型顆粒剤、用時溶解型細粒剤等に製剤化しても良い。

【0014】本発明において単に「造粒」とは、粉体、塊状物、溶液又は熔融液など種々の形状となっている製剤原料を用いて、ほぼ均一な形の大きさの粒（すなわち

粒子)を作る操作の全てを意味し、特定の方法で「造粒」するとは、その特定の方法でほぼ均一な形と大きさの粒を作ることを意味する。具体的に例えば、①円筒造粒機等を使用し、原料粉末に結合剤溶液を加えて練合し結合物をダイスやスクリーン面におしつけ、押し出して成形造粒する押出造粒法、②スピードミル(昭和エンジニアリング社製)、パワーミル(ダルトン社製)等を使用して湿潤混和物を破碎により一定の大きさの粒にする破碎造粒法、③原料粉末に結合剤溶液を加えてヘンシェルミキサー(Rheinstahl Henschel AG社製)、プラネタリーミキサー等を使用して混合攪拌しながら造粒する攪拌造粒法、④遠心流動造粒装置(例えばフロイント産業社製)、ロートプロセッサ(エロマティッカー富士産業社製)、マルメライザー(不二パウダル社製)等を使用して転動させた原料に結合剤を噴霧するかまたは被覆することによって球形の粒子を作る転動造粒法、⑤液体或いは懸濁液を噴霧し噴霧された液滴を乾燥する噴霧乾燥機(例えば大川原化工機社製)を使用する噴霧乾燥法、⑥空気流により原料粉末の流動層を形成させ、乾燥しながら層中に結合剤溶液を噴霧し液体架橋により粒子同士を付着凝集させて造粒する流動層造粒機(例えばスパイラルフロー、フロイント産業社製、ニューマルメライザー、不二パウダル社製)を使用する流動層造粒法である。

【0015】本発明の固体組成物の使用目的、使用量は難溶性のプロピオン酸系NSAIDsのそれらの通常考えられる範囲であれば、特に制限されるものではないが、例えばそのまま解熱鎮痛剤として用いることが出来る。また、薬学的に許される成分を配合することも出来る。配合可能な成分は例えば他の解熱鎮痛成分、催眠鎮静成分、カフェイン類、ビタミン類、制酸剤、生薬等である。他の解熱鎮痛成分としては例えばアスピリン、エテンザミド、サザピリン、サリチルアミド、サリチル酸ナトリウム、イブプロビルアンチピリン、ロキソプロフェンナトリウム、ジクロフェナクナトリウム、ピロキシカム等である。催眠鎮静成分としては例えばブロムワレリル尿素、アリルイブプロビルアセチル尿素等である。カフェイン類としては例えばカフェイン、無水カフェイン、安息香酸ナトリウムカフェイン等である。ビタミン類としては例えばビタミンB₁、ビタミンB₂及びビタミンC、更にそれらの誘導体ならびにそれらの塩類等である。制酸剤としては例えばケイ酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、合成ヒドロタルサイト、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウムの共沈生成物、乾燥水酸化アルミニウムゲル、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、アミノ酢酸等である。生薬としては例えばカンゾウ、ケイヒ、シャクヤク、地竜、サンショウ、ショウキョウ、チンピ等である。

【0016】更に本発明の固体組成物は、種々の薬学的に許される成分を配合して感冒薬として用いることも出

来る。配合可能な成分は例えば他の解熱鎮痛剤成分、抗ヒスタミン成分・抗アレルギー成分、鎮咳成分、去痰成分、気管支拡張成分、漢方処方成分、カフェイン類、ビタミン類、制酸剤、生薬等である。抗ヒスタミン成分・抗アレルギー成分としては例えばマレイン酸クロルフェニラミン、塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸ジフェニルピラリン、酒石酸アリメマジン、フマル酸クレマスチン、マレイン酸カルビノキサミン、塩酸シプロヘプタジン、メキタジン、フマル酸ケトチフェン、塩酸アゼスラチン、アステミゾール、エバスタチン、トラニラスト、フマル酸エメダスチン、オキサトミド等である。鎮咳成分としては例えば臭化水素酸デキストロメトルファン、リン酸ジメモルフェン、リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデイン、クエン酸チベピジン、ヒベンズ酸チベピジン、塩酸アクラミド、ノスカピン、塩酸ノスカピン等である。

【0017】去痰成分としては例えばグアヤコールスルホン酸カリウム、グアイフェネシン、塩化リゾチーム、塩酸エチルシステイン、塩酸メチルシステイン、L-カルボシステイン、塩酸アンブロキシソール、塩酸ブロムヘキシン、アセチルシステイン等である。気管支拡張成分としては例えば塩酸メチルエフェドリン、メチルエフェドリンサッカリン塩、フェニルプロパノールアミン、フマル酸ホルモテロール、塩酸プロカテロール、塩酸イソプレナリン、臭化フルトロビウム、プロピオン酸ベクロメタゾン、硫酸イソプレナリン、硫酸サルブタモール、塩酸トリメトキノール等である。漢方処方成分としては例えば葛根湯、桂枝湯、香蘇散、柴胡桂枝湯、小柴胡湯、小青竜湯、麦門冬湯、半夏厚朴湯、麻黄湯等である。他の解熱鎮痛剤成分、カフェイン類、ビタミン類、制酸剤、生薬等については、例えば前項に挙げた成分を配合できる。

【0018】

【発明の実施の形態】

【実施例】以下に実施例及び試験例をもって、本発明を具体的に説明する。

実施例1

イブプロフェン10重量部、HPMC2重量部、マクロゴール2重量部及びポリオキシエチレン硬化ヒマシ油(HCO-60)2重量部をとり、エタノール2重量部を加え乳鉢で練合する。エタノールを留去し、造粒物を得た。これを試料1とする。

実施例2

イブプロフェン10重量部、HPMC2重量部及びポリオキシエチレン硬化ヒマシ油(HCO-60)2重量部をとり、エタノール2重量部を加え乳鉢で練合する。エタノールを留去し、造粒物を得た。この造粒物を75重量部、微結晶セルロース20重量部、部分α化デンプン5重量部からなり、イブプロフェン100mgを含む錠剤を常法により製造し、試料2とする。

【0019】実施例3

イブプロフェン20重量部、HPC12重量部及びポリオキシエチレン硬化ヒマシ油(HCO-60)1重量部を取り、エタノール8重量部を加え乳鉢で混練する。エタノールを留去し、造粒物を得た。

実施例4

イブプロフェン20重量部、PVP1重量部をニーダーにとり、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル(ツイーン80)4重量部をエタノール・水混液(2:1)5重量部に溶解した液を加え練合する。溶媒を留去し、造粒物を得た。更にこれをカプセルに充てんしてカプセル剤とした。

実施例5

イブプロフェン10重量部、ヒドロキシエチルセルロース6重量部及、ポリオキシエチレン[160]ポリオキシプロピレン[30]グリコール(プルロニックF68)2重量部を取り、メタノール4重量部を加えブラネタリーミキサーで練合する。メタノールを留去し、造粒物を得た。これをパワーミルにより粒度を揃え、細粒剤とした。

【0020】実施例6

イブプロフェン10重量部、HPMC2重量部を高速攪拌造粒機にとり、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油(H*

*CO-60)2重量部をエタノール・水混液(1:1)3重量部に溶解した液を加え練合する。これに微結晶セルロースを10重量部加え更に練合する。この練合物の溶媒を留去し、顆粒を得た。この顆粒を85重量部、微結晶セルロース10重量部、部分 α 化デンプン5重量部からなり、イブプロフェン75mgを含む錠剤を常法により製造し、試料3とする。

実施例7

イブプロフェン10重量部、HPMC2重量部を流動層造粒装置にとり、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油(HCO-60)2重量部を水・エタノール混液(1:1)3重量部に溶解した溶液を用いて造粒する。この造粒物を75重量部、微結晶セルロース20重量部、部分 α 化デンプン5重量部からなり、イブプロフェン75mgを含む錠剤を常法により製造し、試料4とする。

【0021】実施例8

イブプロフェン10重量部に対し、表1に示す量のHPMC及びポリオキシエチレン硬化ヒマシ油(HCO-60)を取り、ジクロロメタンに溶解する。この溶液を噴霧乾燥装置を用いて噴霧乾燥し、試料5-1~試料5-7を得た。

【表1】

試料名	5-1	5-2	5-3	5-4	5-5	5-6	5-7
HPMC	2	4	5	10	15	20	30
HCO-60	2	2	5	5	5	5	5

(単位:重量部)

比較例

市販のイブプロフェン50mgを含有する製剤。これを試料6とする。

【0022】試験例1

日本薬局方溶出試験バドル法による試験を行い、試験開始5分後のイブプロフェン溶出量(μ g/mL)を求めた。試*

※試験液には水を使用し、溶出液量は500mL、バドルの回転数は100rpmとした。試験は、イブプロフェン原体、試料5-1~5-7及び試料6について行った。各試料中のイブプロフェン含有量は150mgである。その結果を表2に示す。

【表2】

試料名	原体	1	5-1	5-2	5-3	5-4	5-5	5-6	5-7	6
溶出量	5.7	62.8	55.2	61.8	54.8	78.8	73.0	75.4	97.6	0.0

(単位: μ g/mL)

原体及び試料6(比較例)の溶出量に比較し、本発明により製した造粒物は良好な溶出を示すことが証明された。また、試料1のような乳鉢での単純な練合でも、試料5-1~試料5-7のような噴霧乾燥法でも同様に溶解性は改善されることが示された。

【0023】試験例2

日本薬局方溶出試験バドル法による試験を行い、試験開始5分後のイブプロフェン溶出量(μ g/mL)を求めた。試験液には水を使用し、溶出液量は500mL、バドルの回転数は100rpmとした。試験は、試料3、4及び6について行った。各試料中のイブプロフェン含有量は150mgである。その結果を表3に示す。

【表3】

試料名	3	4	6
溶出量	42.5	47.5	0.0

(単位: μ g/mL)

試料6(比較例)の溶出量に比較し、本発明により製した錠剤は良好な溶出を示すことが証明された。又、攪拌造粒法(試料3)、流動層造粒法(試料4)のいずれで製造しても溶出量は同等であった。試験例1の結果も併せて、本発明は造粒法を問わないことが示された。

【0024】試験例3

体重約10kgの雄性ビーグル犬5頭を投与前日から18時間絶食させ、試料2又は試料6を水約20mLとともに経口投与した。経時的に前肢静脈よりヘパリン処理を行

った注射筒により採血した。採血した血液は3000rpmで15分間遠心分離し血漿を得た。この血漿中のイブプロフェン量を高速液体クロマトグラフ法により測定した。その結果を図1に示した。尚、投与した試料中のイブプロフェン量は、試料2、試料6(比較例1)共に100mgである。図1に示すとおり、試料2は試料6と比べてAUC及びCmaxを優位に向上させ、Tmaxを顕著に短縮した。この結果により、本発明の固形組成物はイブプロフェンの吸収性を向上し、即効性が期待できることが確認された。

【0025】実施例9

イブプロフェン5重量部に対し、表4の水溶性高分子基剤1重量部及び非イオン性界面活性剤1重量部をとり、エタノールを加え乳鉢中で混練した後、通風乾燥機を用*

いて溶媒を留去して造粒物を得た。これを試料7-1～試料7-9とする。但し、試料7-4は乾燥物がペースト状であったため、粉末化剤として結晶セルロースを6重量部加え上記の方法で混練、乾燥を行い顆粒状の試料を得た。

試験例4

試料7-1～試料7-9及び対照としてイブプロフェン原末について日本薬局方溶出試験パドル法による試験を行い、試験開始5分後のイブプロフェン溶出量($\mu\text{g/mL}$)求めた。試験液には日本薬局方崩壊試験法第一液(pH1.2)を使用し、溶出液量は500mL、パドルの回転数は50rpmとした。各試料中のイブプロフェン含有量は150mgである。その結果を表4に示す。

【表4】

試料名	水溶性高分子基剤	非イオン性界面活性剤	溶出量
原体	—	—	0.00
7-1	HPMC	HCO-60	67.73
7-2	HPC	HCO-60	80.04
7-3	MC	HCO-60	67.73
7-4	PVP	HCO-60	151.88
7-5	ポリビニルアルコール	HCO-60	20.52
7-6	EC	HCO-60	22.58
7-7	HPMC	ツイーン80	98.52
7-8	HPMC	ブルロニックF68	51.31
7-9	HPMC	ポリオキシ脂肪酸エステル	18.47

(単位: $\mu\text{g/mL}$)

イブプロフェンの原体は日本薬局方崩壊試験法第一液(pH1.2)には全く溶解しなかったが、本発明により製した造粒物は、水溶性高分子基剤及び非イオン性界面活性剤の種類に因らず溶解性が改善されることが証明された。

【0026】実施例10

表5の薬物5重量部に対し、HPMC1重量部及びポリオキシエチレン硬化ヒマシ油(HCO-60)1重量部をとり、エタノールを加え乳鉢中で混練した後、通風乾燥機を用いて溶媒を留去して造粒物を得た。これを試料※

※8-1～試料8-9とする。

試験例5

試料8-1～試料8-9及び対照として各々の薬物の原体について日本薬局方溶出試験パドル法による試験を行い、試験開始5分後の各薬物の溶出量($\mu\text{g/mL}$)求めた。試験液には日本薬局方崩壊試験法第一液(pH1.2)を使用し、溶出液量は500mL、パドルの回転数は50rpmとした。各試料中には各々の薬物を一回投与量相当を含有する。その結果を表5に示す。

【表5】

試料名	薬物	溶出量	
		試料	対照
8-1	イブプロフェン	67.73	0.00
8-2	フェノプロフェン	912.60	11.47
8-3	ケトプロフェン	10.42	1.57
8-4	プラノプロフェン	90.19	17.81
8-5	ナプロキセン	40.52	5.92
8-6	フルルビプロフェン	8.26	0.22
8-7	インドメタシン	0.78	0.09
8-8	ロキソプロフェン	121.64	101.73
8-9	ニフェジピン	0.00	0.00

(単位: $\mu\text{g/mL}$)

【0027】薬物が難溶性のプロピオン酸系NSAIDsである試料8-1～試料8-6はいずれも原体に比べて顕著に溶解性が改善された。難溶性のアリール酢酸系NSAIDsである試料8-7も溶解性も改善はされた

ものの未だ溶解性は低く、難溶性プロピオン酸系NSAIDsに比べると幾分実用性に劣る。一方、薬物が難溶性ではないプロピオン酸系NSAIDsである試料8-8では特に溶解性の更なる改善は見られず、また、薬物

が難溶性降圧剤のニフェジピンである試料8-9では全く溶解性の改善はされなかった。以上の結果から、本発明の製剤技術は、難溶性薬物の内で特に難溶性プロピオン酸系NSAIDsに限って顕著に有効であること、及び、プロピオン酸系NSAIDsの内でも難溶性のものに限って有効であることが明らかになった。

【0028】実施例11

イブプロフェン10重量部、HPC3重量部をプラネタリーミキサーにとり、ポリオキシエチレン[160]ポリオキシプロピレン[30]グリコール（プルロニックF68）2重量部をエタノール・水混液（1：1）3重量部に溶解した液を加え練合する。これに微結晶セルロースを10重量部加え更に練合する。この練合物の溶媒を留去し、顆粒を得た。同様にリン酸ジメモルファン60重量部、d-マレイン酸クロルフェニラミン7重量部、dl-塩酸メチルエフェドリン120重量部、無水カフェイン150重量部、乳糖100重量部及びトウモロコシデンプン53重量部をとり100重量部の10%PVP水溶液を結合剤として顆粒を得た。イブプロフェン顆粒を75重量部、ジメモルファン顆粒を50重量部、微結晶セルロース13重量部、部分α化デンプン7重量部からなり、イブプロフェン75mgを含む錠剤を常法により得た。

【0029】実施例12

イブプロフェン10重量部、HPMC2重量部を高速攪拌造粒機にとり、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油（HCO-60）2重量部をエタノール・水混液（1：1）3重量部に溶解した液を加え練合する。これに微結晶セルロースを10重量部加え更に練合する。この練合物の溶媒を留去し、顆粒を得た。同様にリン酸ジヒドロコデイン6重量部、マレイン酸クロルフェニラミン2重量部、dl-塩酸メチルエフェドリン16重量部、無水カフェイン20重量部、乳糖60重量部及びトウモロコシデンプン20重量部をとり30重量部の10%HPC水溶液を結合剤として顆粒を得た。イブプロフェン顆粒を36重量部、ジヒドロコデイン顆粒を51重量部、微結晶セルロース11重量部、部分α化デンプン5重量部からなり、イブプロフェン50mgを含む錠剤を常法により得た。

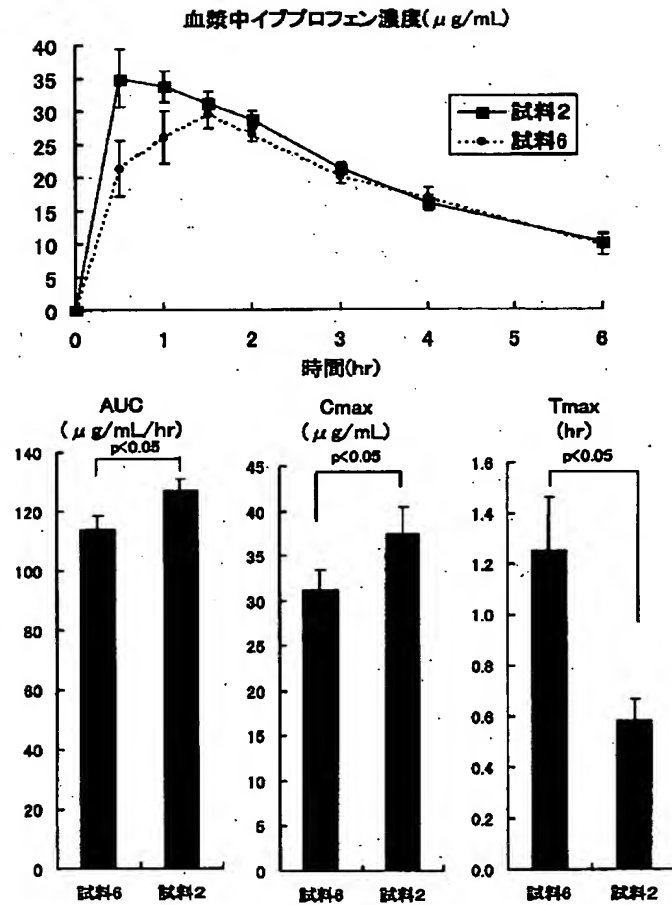
【0030】

【発明の効果】本発明によれば、新たな製造設備を必要とせず、簡単な製剤工程によって、難溶性のプロピオン酸系NSAIDsの溶解性のみならず消化管での吸収性を向上し、とりわけ即効性が期待できる固形組成物を提供できる。

【図面の簡単な説明】

【図1】試料2及び試料6をイヌに経口投与したときの血漿中イブプロフェン濃度と薬動学的パラメーターを示す

【図1】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

識別記号

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 47/38

A 6 1 K 47/38

A 6 1 P 25/04

A 6 1 P 25/04

29/00

29/00

(72)発明者 江川 靖

東京都板橋区蓮根 3-17-1 山之内製薬
株式会社内

(72)発明者 橋本 佳己

東京都板橋区蓮根 3-17-1 山之内製薬
株式会社内

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成13年4月3日(2001.4.3)

【公開番号】特開2000-95682(P2000-95682A)

【公開日】平成12年4月4日(2000.4.4)

【年通号数】公開特許公報12-957

【出願番号】特願平11-205469

【国際特許分類第7版】

A61K 31/19
9/20
31/436
47/14
47/34
47/38

A61P 25/04
29/00

【F1】

A61K 31/19
9/20
31/436
47/14
47/34
47/38

A61P 25/04
29/00

【手続補正書】

【提出日】平成12年7月17日(2000.7.17)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】イブプロフェンと水溶性高分子基剤及び非イオン性界面活性剤を含有してなる易吸収性固形組成物。

【請求項2】1重量部のイブプロフェンと、0.01～10重量部の水溶性高分子基剤及び0.01～5重量部の非イオン性界面活性剤を含有してなる請求項1記載の

固形組成物。

【請求項3】水溶性高分子基剤が、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン及びメチルセルロース、エチルセルロース、マクロゴールから選択される1種又は2種以上である請求項1記載の固形組成物。

【請求項4】非イオン性界面活性剤が、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ブロックポリマー型エーテル、ショ糖脂肪酸エステルから選択される1種又は2種以上である請求項1記載の固形組成物。

【請求項5】イブプロフェンとヒドロキシプロピルメチルセルロースとポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を含有してなる請求項1記載の固形組成物。